

iPS細胞由来自己免疫モデルを活用したIL-7R抗体-PROTACによる 1型糖尿病の個別化治療と膵島移植評価系の構築

研究代表者 安永正浩（国立がん研究センター 先端医療開発センター・新薬開発分野 分野長）

研究のゴール 1型糖尿病の治療法開発

研究の特徴

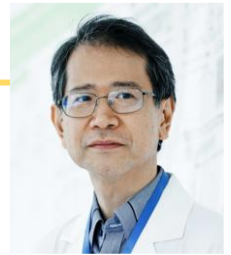
抗体に薬剤を結合させ、標的細胞に対して強力な治療効果を発揮する抗体薬物複合体 (Antibody-drug conjugate, ADC) を活用し、1型糖尿病を制御する画期的な新薬の開発を進めていきます。

研究概要

1型糖尿病 (T1DM) などの炎症性疾患・自己免疫疾患や白血病の治療を目指し、抗IL-7R抗体に薬剤を結合させたAntibody-drug conjugate (A7R-ADC) の開発を進めています。本研究では、糸先生と協力し、T1DM患者由来の免疫細胞とiPS細胞から作製した膵β細胞を用いて、人の病態を再現した実験システムを構築します。また、大上先生と出水先生の協力のもと、人工知能 (AI) を活用し、従来の薬より高い効果が期待される新規タンパク質分解薬 (PROTAC) を開発します。さらに、このPROTACを組み込んだA7R-ADCの有効性を、構築した実験システムで検証し、臨床応用の早期実現を目指します。加えて、霜田先生とも連携し、新しい1型糖尿病治療法の確立と、膵島移植前患者に対する治療選択の最適化を推進します。

これまでの研究結果・成果

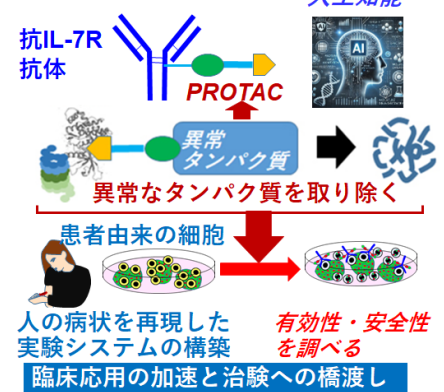
T1DMなどの炎症・自己免疫疾患や白血病に関与する細胞の目印となるタンパク質としてIL-7Rに着目し、このIL-7Rを標的とする抗体 (A7R) を作製しました。動物実験では、A7Rに抗がん剤を結合させることで白血病細胞を効果的に除去できることを確認しています。また、A7Rを用いて分子標的薬を選択的に送達することで、T1DMを含む炎症・自己免疫疾患モデルにおいて炎症抑制や自己免疫反応の正常化が認められました。さらに、分子標的薬の代わりにPROTACを搭載することで、より高い治療効果と安全性が得られる可能性が示唆されており、臨床応用に向けた重要な基盤知見となっています。



これまでの研究

抗IL-7R抗体
分子標的剤
・ 抗炎症作用
・ 自己免疫解除

今回進める研究



現在の状況

最近の研究によると、“がん”と“自己免疫疾患”はコインの表裏のような関係にあると考えられています。がんの場合、免疫細胞のブレーキを外して抗がん作用を強化することが重要ですが、自己免疫疾患では、暴走した免疫細胞のアクセルを止めることが治療の鍵になります。A7R-ADCは、運ばれる薬剤を最適に選択することで、がんである白血病や、自己免疫疾患である1型糖尿病 (T1DM) に対する理想的な治療が可能であることを動物実験で確認してきました。

この研究で患者の生活や他の研究にどのような波及効果があるか (期待されるか)

抗体医薬は、これまで効果的な治療法がなかった病気に対する新しい治療薬として、多くの難治性疾患で使われるようになってきました。特に、ADCは、従来の抗体医薬よりも強力な、次世代の治療法として期待されています。ADCは、抗体に薬剤を結合させることで、病気の原因となる細胞に特異的に薬を届けることができ、副作用を減らしつつ治療効果を高めることが出来ます。T1DMの画期的治療薬になることを期待しています。

患者・家族、寄附者へのメッセージ

皆さまの温かいご支援のおかげで、本研究を継続し、着実に前進することができております。このたび、さらにご支援を賜ったことで、1型糖尿病 (T1DM) 患者の病態を精密に再現できる実験システムの構築、人工知能 (AI) を活用したPROTAC搭載型A7R-ADCの開発、および新規治療法の確立に向けた研究の継続が可能となりました。さらに新たな挑戦として、膵島移植候補患者に対する治療選択の最適化を目指す研究にも着手していきます。本研究で創出する新しい治療薬を、一日でも早く患者さんに届けられるよう、今後も全力で取り組んでまいります。

ロードマップ

現在の進捗率
40%

2019年	ADCの技術基盤確立、マウス治療実験
2022年	T1DMモデルマウスでのADCの有効性の証明と作用する仕組みの解明
現在	抗がん剤、分子標的剤を付加した抗IL-7R抗体のADC作製・有効性の検証
2026年	・ T1DM患者由来膵臓β細胞を用いたT1DM病態の再現 ・ 有効・安全なPROTACの創出
2028年	ヒトに投与可能なPROTAC搭載ADCの開発
2030年	ADCが適切かつ安全な薬であることの確認と規制当局への治験開始の相談
2032年	治験開始予定

新しい1型糖尿病の治療法開発
膵島移植前患者の治療法の最適化